

**Viðauki II**  
**Vísindalegar niðurstöður**

## Vísindalegar niðurstöður

Perlinring 0,12mg/0,015mg/dag er lyf sem sett er inn í leggöngin og innheldur etonogestrel og ethinylestradiol. Etonogestrel/ethinylestradiol samsetti getnaðarvarnarhringurinn gefur stöðugt frá sér getnaðarvarnarstera um leghálsinn, sem kemur í veg fyrir að nauðsynleg sé að taka lyfið daglega. Etonogestrel (ENG) er 19-nortestósterón-afleitt progestagen og binst með mikilli sækni við prógesterón viðtaka í marklíffærunum. Ethinylestradiol (EE) er estrógen sem er mikið notað í getnaðarlyf. Getnaðarvörn legháls innsetningarinnar byggist á ýmis konar ferlum, en mikilvægast þeirra er hömlun eggloss.

ENG/EE hringur er ráðlagður til getnaðarvarnar og er ætlaður konum á barnseignaraldri.

Ráðlagður tími til að nota þetta lyf er 21 dagur; þó varir samkvæmt samantekt á lyfjæiginleikum (SmPC) leyfiskráða lyfsins, þótt það sé ekki ráðlögð meðferð, getnaðarvarnavirkni skrásetta lyfins í allt að 28 daga.

Einungis var sýnt fram á lífjafngildi fyrirhugaða lyfsins samanborið við lyfið sem þegar er skráð í lyfjaskrá á 21 daga tímabilinu, en ekki fyrir 28 daga. Til draga úr áhyggjum varðandi framlengda notkun hringins í allt að 28 daga, sem er frávik frá ráðlagðri notkun sem er felst í SmPC á NuvaRing, veitti umsækjandinn frekari upplýsingar um lyfjafræðileg gæðagögn milli prófsins og skráða lyfsins, *in vitro* sundurleysingar gögn þar sem metinn var hraði upplausnar á próflyfi og samanburðarlyfi á 28 daga tímabili, *In Vitro-In Vivo* fylgni (IVIVC) fyrir skráða lyfjaformúlu í 28 daga og *In Vitro-In Vivo* fylgni (IVIVC) fyrir próflyfsformúluna í 21 daga, og afgangssinnihald etonogestrel og ethinylestradiol hringja eftir 21 daga fyrir prófað lyf og skráð lyf.

Einnig var leitað ráðgjafar Lyfjahvarfafræðilega vinnuhópsins (PKWP) og Líkanagerðar og hermunar vinnuhópsins (MSWP) meðan á CMDh meðferðinni stóð.

Skráða Aðildarríkið (RMS) Bretland, taldi á grundvelli allra fáanlegra gagna og einkum vegna sambærilegra lyfjagagnanna, svipaðs afgangssinnihalds af EE og ENG, sé hægt að draga þá ályktun með nægu öryggi að lífjafngildi prófsins og skráða lyfsins sé viðhaldið yfir 28 daga tímabil.

Samt sem áður sýndu CMSs-in (DE, NL og FR) sem mæltu á móti að ekki er hægt að samþykkja Perlinring 0,12mg/0,015mg á sólarhring lyfjainnsetningu í leggöng þar sem sönnunargögnin fyrir slíkri notkun frá degi 21 til dags 28 byggist eingöngu á ágiskun og lífjafngildi á þessu tímabili telst ósannað. Skortur á *in vivo* gögnum sem styðja framlengda notkun hringins (í allt að 28 daga), sem telst frávik frá ráðlagðri meðferð (21 daga) í samræmi við upplýsingar sem voru í vörulýsingu fyrir skráða lyfið NuvaRing, taldist vera hugsanleg alvarleg lýðheilsuögn (PSRPH).

Dagur 60 CMDh meðferðarinnar var 2. ágúst 2018. Þar sem ekki var hægt að komast að neinu samkomulagi meðan á CMDh meðferðinni stóð, var tilvísun samkvæmt Grein 29(4) Tilskipunar 2001/83/EB sett í gang af Aðildarríkinu Bretlandi (UK) þann 7. Ágúst 2018.

Að teknu tilliti til þess að ráðlögð skömmtun á 21 dögum er studd af lífjafngildisrannsókn, varðaði málið sem var sett fram og rætt á fundi CHMP-nefndarinnar viðbótargögn sem lögð voru fram til stuðnings notkuninni frá degi 21 til dags 28 og hvort hægt sé að samþykkja þessi gögn til stuðnings framlengdri notkun í allt að 28 daga (eins og við á um skráða lyfið).

Söfnunartíminn 21 dagur í framkvæmdri lífjafngildisrannsókn er í samræmi við ráðlaga notkun lyfsins, og það er óumdeilt að nægjanlega hefur verið sýnt fram á lífjafngildi próflyfsins Perlinring og skráða lyfsins NuvaRing fyrir ráðlagt tímabil notkunar.

Til að kljást við það hvort framlengja eigi notkunina í 28 daga, sem er hluti af SmPC af NuvaRing sem frávik frá ráðlagðri notkun, hefur umsækjandinn að auki hannað IVIVC líkan til að sýna fram á að verkun hringins breytist ekki milli daga 21 og 28, byggt á gögnum fyrir próflyfið fyrir 21 dag og úr birtum gögnum um skráða lyfið í 28 daga. Enda þótt það sé viðurkennd að líkanið komi ekki í staðinn

fyrir að sýna fram á lífjafngildi (þar sem almennt er ekki viðurkennt að *in vitro* gögn sýni fram á lífjafngildi), eru til undantekningar frá þessu eins og þegar um ræðir BCS-grundvallaða tilslökun frá kröfu um lífjafngildi. Þessi líkanagerð, ásamt eftirfarandi upplýsingum var talin veita frekari fullvissu til stuðnings framlengdri notkun í 28 daga:

- Sýnt hefur verið fram á lyfjafræðilegt jafngildi prófs og skráð lyfs, og sambærileg *in vitro* sundurliðuð gögn sem meta sundrunarhraða beggja í 28 daga.
- Að auki er engin hætt á að virku efnin séu ekki losuð í 28 daga þar sem hringurinn er með umframmagn af virka efninu. Eins og áður var getið er marktækur afgangur af lyfi bæði af prófinu og skráða lyfinu eftir 21 dag (afgangur af prófi og skráðu lyfi er um 87% samanborið við 86% fyrir EE og fyrir ENG 78% borið saman við 75% af upphaflega styrknum sem er afgangur).
- Enn fremur er ekki gert ráð að heldni leghálshringsins breytist ef það helst í 28 daga. Handspenna (ferlisstýring) og togstyrkur (sem á við lokaafurð) eru framkvæmdar á hringnum meðan framleiðslunni stendur og ekki er gert ráð fyrir að hringurinn glati heldni sinni eftir 3 vikna notkun. Að auki hefur verið sýnt fram á að stöðugleiki lyfjaformúlunnar helst við ofuraðstæður þannig að *in vitro* árangur helst.
- Þolanleiki hringsins eftir 28 daga er heldur ekki talinn valda áhyggjum þar sem próf og skráð lyf hafa svipaðar fjöliliður, virkt magn og hringvíddir.

### **Almenn samantekt á vísindalegu mati af hálfu Lyfjastofnunar Evrópu**

Í stuttu máli þá styðja vísindaleg sönnunargögn að samheitalyfið og skráða lyfið hagi sér svipað eftir 21 dags að 28 daga notkun. Því samþykkti meirihluti CHMP-nefndarinnar að framlengd notkun í allt að 28 daga sé studd af heildargögnunum sem umsækjandinn lagði fram.

### **Rök fyrir álitum Lyfjastofnunar Evrópu**

Þar sem

- Nefndin tók til athugunar tilvísun samkvæmt Grein 29(4) Tilskipunar 2001/83/EB,
- Nefndin skoðaði heildargögnin sem umsækjandinn sendi inn í tengslum við aðfinnslur vegna hugsanlegrar alvarlegrar lýðheilsuógnar. Nefndin athugaði fáanleg gögn sem lögð voru fram til stuðnings notkun Perlinring í framlengda viku allt að 28 dögum, sem fól í sér *in vivo-in vitro* fylgni, lyfjafræðileg gögn eins og *in vitro* sundurleysingu og afgangssinnihald, og heldni og þolanleika hrings.
- Nefndin var þeirrar skoðunar að heildargögnin sem send voru inn réttlættu að viðhalda getnarvarnarverkun í allt að 28 daga fyrir Perlinring, í samræmi við skráða lyfið NuvaRing.

Því telur Nefndin að ávinnings-áhættu jafnvægið fyrir Perlinring og tengd heiti sé hagstætt og mælir því með veitingu markaðsleyfis/leyfa fyrir lyfið sem vísað er til í Viðauka I CHMP nefndarálitsins. Upplýsingar um lyfið eru áfram eins og á við lokaútgáfuna sem fékkst í Samhæfingarhóps-ferlinu eins og nefnt var í Viðauka III í CHMP nefndarálitinu.